

Aus der Medizinischen Klinik der Universität
Erlangen

Direktor: Prof. Dr. N. Henning

Untersuchungen über die Uro-Pepsin und Uro-Kathep-
sinausscheidung und ihre Beziehung zum histologi-
schen Zustand der Fundusschleimhaut des menschi-
chen Magens *)

Ergebnisse fermentchemischer und bioptisch-histo-
logischer Untersuchungen.



Inaugural Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
Erlangen

vorgelegt von
Helmut BREINING

*) D 29

Dekan: Prof. Dr. M. Henning

Referent: Prof. Dr. N. Henning

Coreferent: Prof. Dr. O. F. Ranke

Tag der mündlichen Prüfung: 7.12.1957

GASTROENTEROLOGIA

International Review of Gastroenterology - Revue internationale de Gastro-
entérologie - Internationale Zeitschrift für Gastroenterologie

Redactores: N. HENNING - TH. C. HUNT - B. IHRE - W. LÖFFLER

Secretarii: M. DEMOLE - H. KAPP - L. NORPOTH

BASEL (Schweiz)

S. KARGER

NEW YORK

Separatum Vol. 91, No. 5 (1959)

Printed in Switzerland

Heinkel, K. und Breining, H.: Gastroenterologia 91: 285-302 (1959)

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Erlangen

(Direktor: Prof. Dr. N. Henning)

Untersuchungen über die Uro-Pepsin- und Uro-Kathepsinausscheidung und ihre Beziehung zum histologischen Zustand der Fundusschleimhaut des menschlichen Magens *

Ergebnisse fermentchemischer und biotisch-histologischer Untersuchungen

Von K. HEINKEL und H. BREINING

Seit Einführung der Saugbiopsie in die Magendiagnostik (1950) [1-6] können diffuse Veränderungen der Magenschleimhaut histologisch erfaßt werden. Daneben ist es möglich, eine morphologisch normale Magenschleimhaut zu erkennen. Diese Feststellung ist für die Forschung von besonderer Bedeutung, da klinisch «Magengesunde» Alterationen der Fundusschleimhaut verschiedenen Grades aufweisen können [12]. Nur auf dieser Basis kann die Frage beantwortet werden, ob der Fermentübertritt aus den Drüsenzellen der Magenschleimhaut in das Blut und die Ausscheidung mit dem Urin in einem gesetzmäßigen Zusammenhang mit morphologischen Veränderungen der Mucosa steht.

Material und Methode

Bei 40 Patienten bestimmten wir über 4 Tage die mit dem Urin ausgeschiedene peptische und katheptische Aktivität und untersuchten gleichzeitig die morgendliche Blutfermentkonzentration. Insgesamt wurden 315 Urin- und 101 Blutproben bearbeitet. Wir bezeichnen im folgenden als «peptische Aktivität» die proteolytische Wirkung bei einem pH von 1,8 und als «katheptische Aktivität» die

* D 29.

Spaltungskraft bei einem pH von 3,5 ohne Berücksichtigung der besonderen chemischen Struktur der Fermente. – Bei 35 der 40 untersuchten Patienten lagen bioptisch-histologische Befunde über die Magenfundusschleimhaut vor; 30mal war eine fraktionierte Magensaftausheberung ausgeführt. Die Pepsin- und Kathepsinwirkung wurde durch Nachweis des Tyrosins als Spaltprodukt der Proteolyse mit einer modifizierten Farbreaktion nach *Lang* und *Wegner* [7] gemessen. Dabei wurden p-substituierte Phenole mit α -Nitroso- β -Naphthol als Indikator quantitativ bestimmt. Als Substrat nahmen wir eine 2,5 %ige, wäßrige Lösung von Rinderhämoglobin (*Behring*). Die filtrierte Hämoglobininlösung (*Schleicher* und *Schüll* Nr. 1117 $\frac{1}{2}$) wurde mit HCl auf ein pH von 1,8 für Pepsin und 3,5 für Kathepsin eingestellt; die Aufbewahrung erfolgte im Kühlschrank.

Farbreaktion nach *Lang* und *Wegner* modifiziert [8]:

Die Fermenttätigkeit des Ansatzes wurde durch 10 %ige Trichloressigsäure unterbrochen und die ausgefallenen Eiweißbestandteile abzentrifugiert. Zu 2 ml des Überstandes gaben wir je 1 Tropfen einer 2 %igen alkoholischen Lösung von α -Nitroso- β -Naphthol und 2 ml einer salpetersauren Ferriammonsulfatlösung (1 Teil Salpetersäure D. 1,40 und 5 Teile einer kaltgesättigten Ferriammonsulfatlösung) und erhitzen 30 sec im kochenden Wasserbad. Danach wurde unter Leitungswasser abgekühlt und die Extinktion gegen einen Leerwert in Kolorimeter* bei 560 m μ bestimmt. Aus einer Eichkurve konnten die den Extinktionswerten entsprechenden Tyrosinmengen abgelesen werden.

Urinuntersuchungen

Der Urin wurde in 2 Portionen (19 bis 7 Uhr und 7 bis 19 Uhr) gesammelt und die Menge gemessen. 0,4 ml des filtrierten Urins wurden in je 2 ml Substratlösung für Pepsin und Kathepsin eingebracht und 4 Std. in Zentrifugengläsern im Wasserbad bei 37° C inkubiert; wir unterbrachen dann die Fermenttätigkeit mit 2 ml Trichloressigsäure und zentrifugierten das ausgefällte Eiweiß 10 min. bei 2000 U/min. ab. In 2 ml Überstand wurde die freigewordene Tyrosinmenge gemessen und auf den Gesamtfermentansatz umgerechnet (Multiplikation mit 550 = Konzentration in mg %; Multiplikation mit 5,5 mal Urinmenge = Aktivität für die ausgeschiedene Fermentmenge).

Blutuntersuchungen

An 4 aufeinanderfolgenden Tagen entnahmen wir morgens 3 ml Blut aus der V. cubitalis. Das Serum wurde abgetrennt und 0,4 ml

*) Wir verwendeten das Medico-Kolorimeter IV, mit einer 5 ml Rundküvette von Dr. B. Lange, Berlin.

mit je 2 ml Substratlösung für Pepsin und Kathepsin bei 37° C 24 Std. im Wasserbad inkubiert und dann die Fermenttätigkeit mit 2 ml Trichloressigsäure unterbrochen. Das freigesetzte Tyrosin wurde nach *Lang und Wegner* (modifiziert) bestimmt, auf den gesamten Fermentansatz und danach auf 100 ml Serum umgerechnet (Multiplikation mit 550 für die Konzentration in mg %).

Wir teilen die Pepsin- und Kathepsinaktivitäten (Uro-Pepsin und Uro-Kathepsin) nicht in Einheiten (*Merten und Woijta* [9]), sondern in mg freigesetzter p-substituierter Phenole mit. Für Blut- und Urinfermentkonzentration wurde auf 100ml Untersuchungsflüssigkeit, für Ausscheidung mit dem Urin auf die Gesamtmenge umgerechnet.

Eichkurve: Von 100 γ Tyrosin/ml ausgehend, ermittelten wir aus einer Verdünnungsreihe (10 Stufen) die Extinktion der steigenden Tyrosinmengen unter den obengenannten Bedingungen und stellten eine Eichkurve auf. Das *Lambert-Beer*-sche Gesetz ist bis zu 60 γ Tyrosin/ml erfüllt.

Aus den Einzelergebnissen wurde für den Vergleich der Analysenwerte der Mittelwert, die Varianz und die Streuung nach folgenden Formeln errechnet:

$$\text{Mittelwert: } M = \frac{\sum x}{n} \quad 1$$

$$\text{Varianz: } \sigma^2 = \frac{1}{n-1} \sum (\bar{x} - x)^2 \quad 2$$

$$\text{Streuung: } \sigma = \sqrt{\sigma^2}$$

Zum Vergleich der Mittelwerte wurde die Streuung der Mittelwertsdifferenz nach der Formel

$$\sigma_{\text{Diff.}} = \sqrt{\frac{\sigma_1^2}{n_1} + \frac{\sigma_2^2}{n_2}} \quad 3$$

ermittelt.

Als statistisch signifikant können Mittelwertsdifferenzen bezeichnet werden, die bei Berücksichtigung des Umfanges der Untersuchungsreihen den Wert $t \times \sigma_{\text{Diff.}}$ überschreiten. Die benutzten t-Werte entnahmen wir den Tabellen von *Koller* [10].

Als weiteres statistisches Prüfverfahren wurde die Varianzanalyse nach *R. A. Fisher* [13] zur Auswertung der Fermentbestimmungen angewandt. Auf die Wiedergabe der Einzeltabellen muß aus Raum-mangel verzichtet werden. Die errechnete Varianz zwischen den Gruppen und innerhalb der Gruppen prüften wir nach dem F-Test.

War der errechnete F-Wert größer als der Tabellenwert für 5 % oder 1 % Sicherheitspunkte [13], so führten wir die t-Prüfung mit Berücksichtigung des verschiedenen Umfanges der Versuchsreihen aus. Für 1 % und 5 % Überschreitungswahrscheinlichkeit wurden die berechneten Grenzdifferenzen mit den Gruppenmittelwertsdifferenzen verglichen.

Die bioptisch-histologische Magenschleimhautuntersuchung wurde mit der von *Henning* und *Heinkel* [11] modifizierten Saugbiopsie durchgeführt. Das in Formol fixierte und in Paraffin eingebettete Gewebe war in Stufenschnitten aufgearbeitet, mit Hämatoxylin-Eosin, Thiazinrot und Giemsa gefärbt. Die diagnostischen Kriterien der einzelnen morphologischen Zustandsbilder haben *Henning*, *Heinkel*, *Elster* und *Landgraf* [4–6] mitgeteilt.

Ergebnisse

Die klinische Diagnose der 40 untersuchten Patienten ist in Tabelle I aufgeführt; 36 Untersuchte waren wegen einer Erkrankung des Magen-Darm-Traktes oder der Leber in klinischer Behandlung. Bei 9 Patienten konnte die Magenfundusschleimhaut als morphologisch «normal» bezeichnet werden, 6mal bestand eine «leichte chronische Oberflächenentzündung», 13mal eine «ausgeprägte chronische Oberflächengastritis»; bei 7 Patienten war das spezifische Drüsengewebe, neben den Veränderungen einer Oberflächenentzündung, vermindert.

In 315 Urinportionen erwies sich die Pepsinaktivität 190mal (60,3 %) größer als die des Kathepsins, die Kathepsinaktivität überwog 90mal (29,6 %). 35mal (10,1 %) waren beide Fermentwirkungen gleich. Berechnete man die Gesamtausscheidung des Uro-Pepsin und Uro-Kathepsin in mg freigesetzten Tyrosins, so zeigte sich, daß 193mal (61,3 %) mehr Pepsin als Kathepsin durch den Urin ausgeschieden wurde, 87mal (27,6 %) wurde mehr Kathepsin und 35mal (11,1 %) beide Proteinase in gleicher Menge ausgeschieden. In 101 Blutseren zeigte sich 64mal (63,4 %) eine höhere Pepsinaktivität, 34mal (33,6 %) eine höhere Kathepsinaktivität und 3mal (3 %) eine gleiche Proteinasewirkung. Während alle Nachturinportionen eine Fermentaktivität für Pepsin aufwiesen, fehlte 1mal (0,6 %) das Pepsin in einer Tagesurinportion. Eine Kathepsinwirkung vermißten wir 2mal (1,2 %) in den Nachturinportionen und 1mal (0,6 %) im Tagesurin. Die durchschnittliche proteolytische Aktivität war für Pepsin im Tagesurin gering größer

als im Nachturin (56,9:52,2 mg % Tyrosin). Im Nachturin ermittelten wir dagegen eine durchschnittlich höhere Kathepsinkonzentration (43,2:39,4 mg % Tyrosin). Errechnet man die mittlere Gesamtfermentausscheidung für beide Proteinase, so waren die Abbauwerte des Nachturins größer (Pepsin 321,4 mg: 270,2 mg; Kathepsin 236,1 mg:180,8 mg Tyrosin). Die Beobachtung der durchschnittlich höheren Gesamtausscheidung beider Proteinase während der Nacht wurde durch statistische Berechnungen nicht belegt, da die Frage nur indirekt mit der Themenstellung zusammenhing.

Tabelle II enthält die Pepsin- und Kathepsinkonzentrationen im Urin und Serum in Abhängigkeit vom Säuresekreptionsvermögen der Magenschleimhaut. Man erkennt, daß die Mittelwerte der einzelnen Gruppen nur gering vom Gesamtmittelwert abweichen. Die Uro-Pepsinkonzentration war bei Patienten mit anazidem Magensaft kleiner und bei Kranken mit Subazidität größer als die Mittelwerte aller übrigen Gruppen. Im Serum fiel die geringe Pepsinkonzentration bei Untersuchten mit einer Anazidität des Magensaftes auf; lag eine verminderte Säuresekretion vor, so entsprach der Serummittelwert dem des gesamten Untersuchungsgutes. Bei Norm- und Superazidität waren die gemessenen Blutwerte etwas größer. Die auffallende Streubreite der Einzelergebnisse ergibt sich aus den in Tabelle II aufgeführten Grenzwerten. Hinsichtlich der Uro-Kathepsinkonzentration war die Erniedrigung bei Patienten mit einer Anazidität des Magensaftes kleiner als beim Uro-Pepsin. Auch bei Probanden mit normaler HCl-Sekretion ermittelten wir niedrigere Blutfermentkonzentrationen als bei den übrigen Gruppen.

TABELLE I

Klinische Diagnosen der untersuchten Patienten

<i>Diagnose</i>	<i>Zahl der Patienten</i>
Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni	16
Totale und subtotale Magenresektion	4
Neoplasma ventriculi	3
Pylorussyndrom und unklare Bauchbeschwerden	7
Lebererkrankungen	4
Pankreatitis	1
Colitis	1
Emphysebronchitis, Hypertonie, Hilus-Tbc, Myocardinfarkt	4

TABELLE II

Korrelation zwischen Magensäure und Fermentkonzentration für Pepsin und Kathepsin

	A	Fermentkonzentration in mg% Tyrosin					
		Pepsin			Kathepsin		
		a	b	c	a	b	c
<i>Nachturin:</i>	157	8,3	52,2	185,0	1,7	43,2	143,0
Anacidität	4	38,0	47,3	52,8	35,2	43,1	46,8
Subacidität	11	33,0	64,8	100,1	9,9	40,4	61,1
Normacidität	19	17,1	58,8	110,0	9,9	54,4	143,0
Superacidität	79	8,3	54,6	121,0	1,7	42,5	78,1
<i>Tagesurin :</i>	158	9,0	56,9	137,5	2,2	39,4	132,0
Anacidität	3	24,8	33,6	45,1	29,7	35,4	42,4
Subacidität	9	64,4	84,9	110,0	9,4	39,4	72,6
Normacidität	19	18,7	59,6	115,5	8,3	49,7	132,0
Superacidität	82	13,8	62,5	123,8	2,2	39,4	77,6
<i>Serum:</i>	141	1,7	19,6	101,8	0,6	13,2	38,5
Anacidität	4	3,3	11,4	22,6	5,0	10,2	16,5
Subacidität	12	9,4	19,9	48,4	5,5	14,2	38,5
Normacidität	17	7,2	20,8	41,3	3,3	7,6	11,0
Superacidität	74	3,3	21,6	101,8	0,6	13,3	34,1

A = Anzahl der untersuchten Proben

a = niedrigste Werte

b = durchschnittliche Werte

c = höchste Werte

Setzt man die Einzelergebnisse in eine Varianzanalyse ein und berechnet nach der F-Prüfung, ob statistisch gesicherte Differenzen zwischen den einzelnen Gruppen (Norm-, Super-, Sub- und Anazidität des Magensaftes) vorlagen, so ergeben sich für den gewählten Wahrscheinlichkeitsbereich (95 %) keine Unterschiede. Ob größere Untersuchungsreihen für einzelne Mittelwertsdifferenzen statistisch gesicherte Ergebnisse bringen, kann nicht entschieden werden.

Bei 35 Patienten wurde bioptisch 9mal eine normale Schleimhaut, 6mal eine leichte chronische Oberflächenentzündung, 13mal eine ausgesprochen chronische Oberflächenentzündung und 7mal eine atrophische Gastritis diagnostiziert. Die besonderen Befunde, daß Pepsin oder Kathepsin in einzelnen Urinfermentansätzen mit den angewandten Methoden nicht nachweisbar war, standen in keiner Beziehung

zur morphologischen Veränderung der Magenschleimhaut. Es fehlte im Nachturin Kathepsin einmal bei normaler Magenschleimhaut und einmal bei leichter chronischer Oberflächenentzündung. Die untersuchten Proben enthielten jedoch eine deutliche Pepsinaktivität. Im Blutserum vermißten wir Pepsin nur einmal bei leichter chronischer Oberflächenentzündung, Kathepsin dagegen 8mal (Tabelle III) (ein-

TABELLE III

Häufigkeit des Fehlens einer katheptischen Fermentwirkung (pH 3,5) im Serum in Abhängigkeit vom bioptisch-histologischen Zustand der Magenfundusschleimhaut

Histologischer Befund	Zahl der Analysen	fehlende Kathepsinaktivität	
Normal	28	5	18%
Oberflächengastritis gering	22	8	36%
Oberflächengastritis ausgeprägt	50	21	42%
Atrophische Gastritis	25	3	12%
Insgesamt	125	37	29%

mal normale Schleimhaut, einmal leichte chronische Oberflächenentzündung, 6mal ausgesprochene chronische Oberflächenentzündung).

Von besonderem Interesse war die Frage, ob zwischen dem Pepsin- und Kathepsinübertritt in das Blut sowie der Ausscheidung mit dem Urin eine gesetzmäßige Abhängigkeit zur Morphologie besteht. Die niedrigsten und höchsten Einzelergebnisse sowie das arithmetische Mittel der Gruppen und die Streuung (σ) sind in Tabelle IV für die Fermentkonzentration eingetragen. Wir prüften nach Berechnung der Varianz mittels einer Varianzanalyse (siehe S. 287) mit dem F-Test, ob statistisch gesicherte Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen der Tabelle IV vorlagen. Da der Tabellenwert $F_{0,01} = 2,73$ deutlich größer war als der errechnete F-Wert der Pepsinkonzentration (2,2), fehlten signifikante Unterschiede. Legte man eine Sicherheit von 95 % zugrunde, so ergaben sich wahrscheinliche Unterschiede (errechneter Wert $2,2 > 2,05$ Tabellenwert $F_{0,05}$). Wir haben nach der t-Prüfung die zulässigen Grenzdifferenzen (95 % Wahrscheinlichkeit) errechnet und mit den Mittelwertsdifferenzen verglichen. Zwischen den Gruppenmitteln «leichte chronische Oberflächenentzündung»

dung» und «atrophische Gastritis», sowie zwischen Kranken mit ausgeprägten Zeichen einer Oberflächengastritis und atrophischer Entzündung durften für die Pepsinkonzentration im Tagesurin Unterschiede vermutet werden. Die Meßergebnisse des Nachturins zeigten eine als zufällig anzuspreekende Streuung.

Wertet man für das Kathepsin in gleicher Weise aus, so ergibt sich Tabellenwert $F_{0,01} 2,73 < 2,9$ errechneter F-Wert. Das Gruppenmittel «leichte chronische Oberflächenentzündung» und Tagesurin war nach dem t-Test signifikant größer als das der atrophischen Gastritis (99 % Sicherheit). Mit einer Wahrscheinlichkeit von über 95 % ergaben sich zusätzliche Differenzen zwischen den Mittelwerten der Gruppen ausgeprägte chronische Oberflächengastritis (Tagesurin) und leichte chronische Oberflächengastritis (Nachturin) zur atrophischen Gastritis.

TABELLE IV

Histologisches Bild der Magenschleimhaut und Fermentkonzentration in Urin und Blutserum

	Fermentkonzentration in mg% Tyrosin								
	Pepsin					Kathepsin			
	A	a	b	c	σ	a	b	c	σ
<i>Nachturin:</i>									
Norm. Schleimhaut	28	13,8	53,5	110,0	24,6	9,9	42,2	81,4	17,9
Leichte chr. O.	23	19,3	62,9	103,4	24,9	1,7	51,7	143,0	38,3
Ausgepr. chr. O.	50	8,3	57,4	185,0	31,8	1,7	45,4	87,5	19,1
Atroph. Gastritis	27	9,9	52,7	100,1	25,7	3,9	35,4	61,6	15,2
<i>Tagesurin:</i>									
Norm. Schleimhaut	30	15,4	56,3	102,9	23,4	6,1	40,3	78,1	18,0
Leichte chr. O.	22	30,3	68,7	115,5	24,9	7,2	49,2	132,0	34,2
Ausgepr. chr. O.	51	13,8	66,4	137,5	28,6	2,2	40,6	80,9	22,3
Atroph. Gastr.	24	21,5	50,2	110,0	31,4	3,9	29,6	61,1	14,1
<i>Serum:</i>									
Norm. Schleimhaut	28	3,3	16,8	33,0	8,5	3,3	11,6	31,4	7,5
Leichte chr. O.	22	11,0	23,9	42,4	11,1	3,3	16,0	34,1	9,0
Ausgepr. chr. O.	50	7,2	22,5	43,5	12,3	0,6	12,6	34,1	8,7
Atroph. Gastr.	25	3,3	16,3	48,4	10,2	1,1	12,8	38,5	8,2

A = Anzahl der untersuchten Proben

a = niedrigste Werte

b = durchschnittliche Werte

c = höchste Werte

Die Serum-Pepsinanalysen führten zu einem F-Wert 2,3, der auch für 95 % Wahrscheinlichkeit kleiner war als der Tabellenwert für 3 Freiheitsgrade (größere Varianz) und 121 Freiheitsgrade 2,68. Ein gesicherter oder möglicher Unterschied lag zwischen den Gruppen des Untersuchungsgutes nicht vor. Die gleiche Aussage läßt sich für die Serumkathepsinbestimmungen machen (Tabellenwert $F_{0,05} 2,68 > 2,5$ errechneter Wert).

Da aus der Konzentrationsbestimmung im Urin nur bedingt Rückschlüsse auf die ausgeschiedene Fermentmenge zulässig sind, wurde die Gesamtausscheidung, d. h. die Aktivität des Gesamturins berechnet. Tabelle V enthält die Mittelwerte, Grenzwerte und die Streuung für die Pepsin- und Kathepsinaktivität des gesamten Tages- und Nachturins in Abhängigkeit vom morphologischen Zustand der Magenschleimhaut. Wir berechneten die Streuung der Differenz (Mittelwerte) nach der Formel 3 (siehe S. 287). In Tabelle VI und VII wurden die zulässigen Grenzdifferenzen für $p_{0,0027}$ und $p_{0,05}$ als $t \cdot \sigma_{\text{Diff.}}$ eingetragen. Zusätzlich stellten wir eine Erfolgstabelle auf. Patienten

TABELLE V

Histologisches Bild der Magenschleimhaut und Gesamtausscheidung proteolytischer Fermente im Urin

	A	a	Pepsin				Kathepsin		
			b	c	σ	a	b	c	σ
<i>Nachturin:</i>									
Normale Schleimhaut	28	64,9	277,0	627,4	194,4	35,6	219,9	610,5	134,4
Leichte chr. O.	23	128,2	346,7	697,4	141,1	3,3	246,3	470,8	130,9
Ausgepr. chr. O.	50	57,8	372,8	1075,3	234,0	7,7	314,6	781,0	184,9
Atrophische Gastritis	27	52,3	258,5	550,6	146,0	11,0	183,2	500,0	114,6
<i>Tagesurin:</i>									
Normale Schleimhaut	30	33,7	318,3	814,0	150,8	18,5	215,6	431,2	115,8
Leichte chr. O.	22	296,5	439,2	796,4	164,8	35,8	261,0	616,6	132,3
Ausgepr. chr. O.	51	105,6	358,5	880,0	204,1	7,7	251,2	737,0	170,0
Atrophische Gastritis	24	17,4	217,9	414,9	105,4	1,9	130,9	339,9	93,4

A = Anzahl der untersuchten Proben

a = niedrigste Werte

b = durchschnittliche Werte

c = höchste Werte

TABELLE VI

Mittelwerts- und Grenzdifferenzen der Uropepsinausscheidung während der Nacht und des Tages

Histologischer Befund	Zahl der Versuche	normal	Oberflächengastritis atrophische		
			gering	ausgeprägt	Gastritis
<i>A. Nachturin:</i>					
normal	28	—	130,0 ⁺⁺⁺ (+69,7)	87,3 ⁺ (+95,3)	80,4 ⁺ (—18,5)
Oberflächengastritis gering	23	∅	—	88,9 ⁺ (+26,1)	82,0 ⁺ (—88,2)
Oberflächengastritis ausgeprägt	50	+	∅	—	87,5 ⁺ (—114,1)
atrophische Gastritis	27	∅	+	+	—
<i>A. Tagesurin:</i>					
normal	30	—	95,0 ⁺⁺⁺ (+120,9)	81,2 ⁺ (+40,2)	71,7 ⁺ (—100,4)
Oberflächengastritis gering	22	+++	—	63,0 ⁺ (—80,7)	126,6 ⁺⁺⁺ (—221,3)
Oberflächengastritis ausgeprägt	51	∅	+	—	116,0 ⁺⁺⁺ (—140,6)
atrophische Gastritis	24	+	+++	+++	—

oberer Wert = errechnete Grenzdifferenzen

() = gefundene Mittelwertsdifferenzen

+ = wahrscheinlicher Unterschied (95 % Wahrscheinlichkeit)

+++ = signifikante Differenz (99,73 % Sicherheit)

Ø = kein beweisbarer Unterschied

mit einer leichten Oberflächenentzündung schieden während des Tages signifikant mehr Pepsin aus als Untersuchte mit normaler Magenschleimhaut oder atrophischer Gastritis. Wertet man eine Wahrscheinlichkeit von über 95 %, so ergaben sich noch zusätzliche Unterschiede. Der Urin von Patienten mit normaler Magenschleimhaut enthielt mehr Pepsin während des Tages als der von Kranken mit einer atrophischen Gastritis. Bei Patienten mit leichter Ober-

flächengastritis war der Mittelwert größer als bei Untersuchten mit einer ausgeprägten Oberflächenentzündung. Zwischen den Gruppen «normale Schleimhaut» und «ausgeprägte Oberflächenentzündung» bestand kein Unterschied.

Für die Fermentausscheidung während der Nacht konnten keine signifikanten Befunde erhoben werden. Mittelwertsdifferenzen über 95 % Wahrscheinlichkeit bestanden jedoch: normale Magenschleimhaut < ausgeprägte Oberflächenentzündung; atrophische Gastritis < leichte und ausgeprägte chronische Oberflächengastritis.

Während des Tages war auch die Kathepsinausscheidung bei Kranken mit einer atrophischen Gastritis signifikant geringer als bei Patienten mit einer Oberflächengastritis (Tabelle VII). Mit über 95 % Wahrscheinlichkeit fand sich noch eine Differenz zwischen den Gruppen normale Magenschleimhaut und atrophische Gastritis. Im Nachturn bestanden keine statistisch zu beweisenden Unterschiede. Mit 95 % Wahrscheinlichkeit kann hingegen vermutet werden, daß Kranke mit einer normalen Magenschleimhaut weniger Kathepsin ausscheiden, als Patienten mit einer ausgesprochenen Oberflächengastritis.

Faßt man die Ergebnisse der statistischen Berechnungen zusammen, so läßt sich sagen, daß von Kranken mit einer atrophischen Gastritis im Mittel weniger Pepsin und Kathepsin mit dem Urin ausgeschieden wird, als dem Durchschnitt entspricht. Sicher ist auch eine vermehrte Ausscheidung von Pepsin und Kathepsin während des Tages bei Personen mit einer Oberflächengastritis. Differenziert man zwischen Kranken mit geringen und ausgeprägten Zeichen der Oberflächenentzündung, so wurde vermehrt Pepsin bei leichteren Veränderungen, mehr Kathepsin bei ausgeprägteren Alterationen beobachtet. Personen mit einer normalen Magenschleimhaut schieden weniger Kathepsin aus als Kranke mit einer Oberflächengastritis.

Interessant war die Beobachtung, daß wir bei einem Untersuchten (M. B.) in zwei aufeinanderfolgenden Urinportionen mit der angewandten Methodik keine proteolytische Aktivität bei einem pH von 3,5 nachweisen konnten. Eine zur gleichen Zeit entnommene Blutprobe enthielt jedoch Fermente in der Größenordnung des Gesamtdurchschnittswertes. Die folgenden Urinproben erwiesen sich als fermenthaltig. Der Befund rechtfertigt die Annahme, daß Urinfermentkonzentrationen und Blutaktivität nicht streng gekoppelt sind. Das Untersuchungsgut enthielt 3 Patienten mit subtotal reseziertem oder exstirpiertem Magen (Tabelle I). Wir konnten auch bei diesen Kranken eindeutig eine proteolytische Aktivität bei einem pH von

1,8 und 3,5 nachweisen. Die Konzentrationen im Urin und Serum, sowie die Mengenausscheidung waren allerdings geringer als der Gesamtdurchschnitt. Wegen der kleinen Zahl der Fälle wurde auf eine statistische Auswertung dieser Einzelergebnisse verzichtet.

Diskussion

Ein umfangreiches Schrifttum spricht für das Interesse des Serum-, sowie des Urin-Pepsin- und -Kathepsingehaltes. Neben physiologisch-chemischen Problemen war die Frage nach der diagnostischen Verwertbarkeit der Urinfermentbestimmungen Gegenstand zahlreicher Publikationen. Durch die vorliegende Untersuchungsreihe sollte geklärt werden, ob der Serum- und Urinfermentgehalt von dem morphologischen Zustand der Magenfundusschleimhaut abhängt. Erst die bioptisch-histologische Untersuchung [1–6, 11, 14] ermöglichte diese Studie zur Kenntnis der Sekretion des gesunden und kranken Magens.

Vergleicht man die proteolytischen Abbauwerte von Urinproben bei einem pH 1,8 und pH 3,5, so läßt die Relation beider Fermente zueinander keine Gesetzmäßigkeit erkennen. Häufiger bestand eine größere Uro-Pepsinaktivität. In wenigen Fällen konnte bei fehlendem Kathepsin (proteolytische Aktivität bei pH 3,5) eine deutliche Pepsinaktivität gefunden werden. Gleichartige Beobachtungen liegen von anderen Autoren [15, 16, 18] vor. – Es war auffallend, daß die proteolytische Wirkung im Urin nur in 4 von 630 Fermentanalysen (0,6 %) mit der angewandten Methodik fehlte. Im Serum vermißten wir häufiger eine Kathepsinwirkung (37mal bei 125 Untersuchungen). Eine Pepsinaktivität fehlte nur zweimal. Wegen der geringen Serumaktivität (1/20 der Urinabbauwerte) haben wir die Serumproben 24 Std., die Urinproben nur 4 Std. bei 37° C inkubiert. Ein direkter Vergleich der Aktivitäten aus den Urinproben mit den Serumbestimmungen ist daher nicht statthaft.

Die Beobachtung, daß während der Nacht mehr Uro-Pepsin und Uro-Kathepsin ausgeschieden wird als bei Tage, konnten *van Goidsenhoven* und Mitarbeiter [17] sowie *Segal* und Mitarbeiter [19] durch statistische Auswertung ihrer Meßergebnisse nicht belegen.

Zahlreiche Mitteilungen beschäftigen sich mit dem Zusammenhang von Uro-Pepsin-, Uro-Kathepsinkonzentration und dem Funktionszustand der Magenschleimhaut. Während *van Goidsenhoven* und Mitarbeiter [17] sowie *Segal* und Mitarbeiter [19] eine positive Korrela-

TABELLE VII

*Mittelwerts- und Grenzdifferenzen der Urokathepsinausscheidung
während der Nacht und des Tages*

Histologischer Befund:	Zahl der Versuche	normal	Oberflächengastritis atrophische		
			gering	ausgeprägt	Gastritis
<i>A. Nachturin:</i>					
normal	28	—	75,3 ⁺ (+26,4)	73,7 ⁺ (+94,7)	86,1 ⁺ (—36,7)
Oberflächengastritis gering	23	∅	—	76,4 ⁺ (+68,3)	71,7 ⁺ (—63,1)
Oberflächengastritis ausgeprägt	50	+	∅	—	108,8 ⁺⁺⁺ (—131,4)
atrophische Gastritis	27	∅	∅	+++	—
<i>B. Tagesurin:</i>					
normal	30	—	71,5 ⁺ (+45,4)	64,2 ⁺ (+35,6)	57,4 ⁺ (—84,7)
Oberflächengastritis gering	22	∅	—	74,7 ⁺ (—9,8)	108,7 ⁺⁺⁺ (—130,1)
Oberflächengastritis ausgeprägt	51	∅	∅	—	98,0 ⁺⁺⁺ (—120,3)
atrophische Gastritis	24	+	+++	+++	—

oberer Wert = errechnete Grenzdifferenzen

() = gefundene Mittelwertsdifferenzen

+

+++ = signifikante Differenz (99,73% Sicherheit)

∅ = kein beweisbarer Unterschied

tion beschrieben, zeigten unsere Ergebnisse nach der Varianzanalyse und F-Prüfung, daß keine beweisbaren Unterschiede in der mittleren Uro-Pepsin- und Uro-Kathepsinausscheidung bei Untersuchten mit Norm-, Super-, Sub- und Anazidität des Magensaftes bestanden.

Über den Urin-Pepsin- und -Kathepsingehalt bei bestimmten diffusen Magenschleimhautveränderungen liegen Literaturberichte strenggenommen nur für den Morbus Biermer vor [15, 19–22]. Bei dieser Erkrankung ist bekannt, daß stets eine Magenschleimhautatrophie

vorhanden ist. Patienten mit einer normalen Magenschleimhaut, einer Oberflächenentzündung oder atrophischen Gastritis lassen sich nur mit der bioptisch-histologischen Untersuchung sicher abgrenzen [1–6]. Der Befund, daß Kathepsin im Serum häufiger bei Kranken mit einer Oberflächengastritis und seltener bei Patienten mit einer atrophischen Gastritis fehlte, als bei morphologisch Magengesunden, konnte statistisch noch nicht bewiesen werden.

Mit der Varianzanalyse [13] prüften wir, ob die mittleren Uro-Pepsin- und Uro-Kathepsinkonzentrationen im Tages- und Nachturin für die Untersuchten mit normaler Magenschleimhaut, Oberflächenentzündung und atrophischer Gastritis beweisbar unterschiedlich waren. Die gefundenen Differenzen und ihre statistischen Sicherheiten sind in den Ergebnissen mitgeteilt (siehe S. 290). Man darf vermuten (95 % Wahrscheinlichkeit), daß Patienten mit einer Oberflächen-gastritis im Tagesurin eine durchschnittliche höhere Uro-Pepsinkonzentration aufweisen, als Kranke mit einer atrophischen Gastritis. An größeren Untersuchungsreihen müßte sich dieser Befund beweisen lassen. Die Werte der Untersuchten mit normaler Magenschleimhaut weisen zu den genannten Gruppen keine deutlichen Differenzen auf. Da für den Nachturin ein entsprechender Befund fehlt, darf diskutiert werden, daß der Tag-Nacht-Sekretionsrhythmus (*Henning* und *Norpoth* [25]) mit diesem Befund in Zusammenhang steht. Mißt man die proteolytische Aktivität bei pH 3,5, so läßt sich der Befund bereits statistisch sichern. Auch für die Uro-Kathepsinkonzentration des Nachturins wird ein Unterschied wahrscheinlich. Die gefundenen Differenzen sind jedoch zu gering, um aus Einzelbefunden auf den morphologischen Zustand der Schleimhaut Rückschlüsse ziehen zu können.

Den Entstehungsort des Uro-Pepsins und Uro-Kathepsins darf man in der Magenschleimhaut vermuten (*Merten* [27, 28] u. a.). Die Fermente gelangen mit dem Blutstrom in die Nieren und werden dort ausgeschieden. Die Frage und Möglichkeit einer gesteuerten «inneren Sekretion» exkretorischer Fermente [19] ist noch nicht genügend geklärt. Verbreitet ist die Ansicht, daß ein direkter Enzymübertritt aus den Parenchymzellen in das Zwischengewebe und das Blut erfolgt [15, 17, 23, 24]. Die Vermutung einer Rückresorption aus dem Magen-Darmtrakt (siehe bei [19]) erscheint unwahrscheinlich, da *Henning* und *Bach* [26] für ein anderes Verdauungsferment, die Diastase, zeigen konnten, daß keine Resorption stattfindet.

Berechnet man die mit dem Urin ausgeschiedenen Fermentmengen,

so wird ein besserer Einblick in den «endokrinen» Fermenthaushalt gewährt als durch Konzentrationsangaben. Nimmt man die alleinige Elimination der Bluttermente über die Nieren an und lehnt einen Fermentabbau ab, so kann aus der Fermentmengenausscheidung auf die in das Blut übergetretenen Magenenzyme geschlossen werden. Permeabilitätsänderungen bei Entzündungen und die Reduzierung des spezifischen Drüsenparenchyms bei der Atrophie sollten überlegungsmäßig einen Einfluß haben. Diese Annahme wird durch unsere Ergebnisse belegt. Für Mittelwerte eines größeren Untersuchungsgutes ergaben sich statistisch gesicherte Befunde (Tabelle VI und VII). Wir fanden bei einer bioptisch-morphologisch diagnostizierten atrophischen Gastritis im Durchschnitt signifikant weniger Ferment im Urin als bei der Oberflächenentzündung. Morphologisch Magen-gesunde nehmen eine Zwischenstellung ein. Die Mittelwertsdifferenzen zu den obgenannten Gruppen waren nicht beweisbar unterschiedlich. – Neben dem Ausmaß der Gewebeveränderungen scheint der Tag-Nacht-Sekretionsrhythmus einen Einfluß auszuüben. Bei der leichten Oberflächengastritis wurde am Tag mehr Ferment (Pepsin und Kathepsin) ausgeschieden, als bei der ausgeprägten Oberflächenentzündung. Der Nachturin verhielt sich gegensätzlich. Wenn diese Befunde nicht statistisch zu sichern waren, so sehen wir in ihrer Gleichförmigkeit und der signifikanten Mehrausscheidung von Uro-Pepsin am Tage gegenüber Magengesunden eine Berechtigung für unsere Deutungen. Der vermehrte Fermentübertritt in das Blut und die Ausscheidung mit dem Urin scheint sich aus den Komponenten einer veränderten Permeabilität und der Beantwortung physiologischer Sekretionsreize zusammensetzen.

Eine Gliederung des Untersuchungsgutes nach dem Säuresekre-tionsvermögen der Schleimhaut brachte keine beweisbaren Unterschiede. Aus diesem Grunde ist den morphologischen Veränderungen eine größere Bedeutung für die Fermentabgabe in das Blut zuzumessen. In einer früheren Untersuchungsreihe [14] zeigten wir, daß Funktion und Morphologie nur bei der atrophischen Gastritis strenger gekoppelt sind. Eine Abgrenzung der normalen Magenschleimhaut von der Oberflächengastritis war mit der Säuresekre-tionsunter-suchung nicht möglich [14]. Dieser Befund rechtfertigt unsere An-nahme, daß bei einer Entzündung der Magenfundusschleimhaut mehr Ferment in das Blut übertritt. Ist das Drüsenparenchym deutlich vermindert, so resultiert neben der Funktionsschwäche des Magens auch eine verringerte Fermentabgabe in das Blut. Man muß

aber berücksichtigen, daß eine gesteigerte Permeabilität durch Reduzierung der sekretionsaktiven Schleimhautanteile kompensiert werden kann. Die zahlenmäßige Minderung der Parenchymzellen war bei unserer Diagnose «atrophische Gastritis» stets ausgeprägt.

Eine Berechtigung, die Permeabilität und den Einfluß physiologischer Sekretionsreize in den Vordergrund zu stellen, sehen wir u. a. in den Befunden von *Demling*, *Gromotka* und *Henning* [29]. Die Autoren zeigten, daß der Azetyleneinstrom in die Magenblase bei Patienten mit normaler Magenschleimhaut und Oberflächengastritis geringer ist, als bei Kranken mit einer atrophischen Entzündung. Pharmakologische Untersuchungen mit dieser Methode sprechen für eine gesteigerte Durchblutung der Schleimhaut bei der atrophischen Gastritis. Es ist daher unwahrscheinlich, daß die Durchblutungsgröße wesentlich in unser Ergebnis einging, insbesondere weil die im Urin ausgeschiedenen Aktivitäten nur einen Bruchteil der im Magensaft mit gleicher Methode nachgewiesenen proteolytischen Fermente darstellten. Enzymfreie Magensaftproben sind nur Zufallsbefunde bei kurzzeitiger Fraktionierung (*Heinkel* und *Baumer* [8]).

Zwischen dem Entstehungsort des Uro-Pepsins und Uro-Kathepsins [27, 28] und der Niere als Ausscheidungsorgan hat das Blut Transportfunktion. Der unterschiedliche Uro-Pepsin- und -Kathepsingehalt müßte erwartungsgemäß mit Fermentkonzentrationsänderungen im Blut einhergehen, wenn ein konstanter Blutspiegel besteht. Hierfür steht jedoch der Beweis noch aus. Wertet man den besonderen Befund, daß eine Kathepsinwirkung im Serum am häufigsten bei der Oberflächenentzündung fehlte, und daß diese Patienten im Mittel mehr Ferment mit dem Urin ausschieden, so ist die Folgerung berechtigt, daß einmal der Blutfermentspiegel inkonstant ist, und daß zum anderen Sekretionsreize neben Permeabilitätsänderungen den Fermentübertritt in das Blut beeinflussen.

Die Prüfung der Uro-Pepsin- und Uro-Kathepsinausscheidung soll eine differentialdiagnostische Hilfe beim *Ulcus ventriculi*, *Ulcus duodeni*, Magenkarzinom [21 u. a.], sowie beim *Morbus Biermer* sein. Wir konnten zeigen, daß diffuse Magenschleimhautveränderungen die durchschnittliche Uro-Pepsin- und Uro-Kathepsinausscheidung verändern. Der Blutfermentgehalt geht nicht den Urinbefunden parallel. Wir betonen, daß unsere Aussagen für ein statistisch ausgewertetes Kollektiv, jedoch nicht für Einzelbefunde, gelten. Große Schwankungen gestatten nur in seltenen Fällen bei wiederholter Untersuchung diagnostische Aussagen.

Zusammenfassung

Enzymchemische und bioptisch-histologische Untersuchungen bei 40 Patienten brachten folgende Ergebnisse: Während der Nacht wurde mehr Uro-Pepsin und Uro-Kathepsin ausgeschieden als bei Tag. Eine statistisch beweisbare Abhängigkeit der Urinfermentausscheidung vom Säuresekretionsvermögen der Magenschleimhaut fehlte. Kranke mit atrophischer Gastritis hatten eine geringere Fermentkonzentration im Urin als Patienten mit Oberflächenentzündung (95 % Wahrscheinlichkeit). Die Serumfermentkonzentration war unabhängig vom morphologischen Zustand der Schleimhaut. Bei Oberflächenentzündung wurde mehr Uro-Pepsin und Uro-Kathepsin am Tage ausgeschieden als bei atrophischer Gastritis. Die Differenzen bei Nacht sind nur mit 95 % wahrscheinlich. Die Ergebnisse sprechen dafür, daß bei Gastritis neben Permeabilitätsveränderungen physiologische Sekretionsreize den Übertritt der Magenfermente in das Blut beeinflussen. Unsere Aussagen gelten für Mittelwerte, eine diagnostische Auswertung von Einzel- oder Serienbefunden ist nur selten zulässig.

Summary

The determination of enzyme and biopsy-study of the stomach on 40 patients showed the following:

During the night more uro-pepsin and uro-kathepsin was excreted than during the day. Statistical proof of the dependence of urine-ferment excretion in relation to the gastric acidity was missing. Patients with atrophic gastritis had a smaller ferment concentration in the urine than patients with superficial inflammation (95 % probability). The serum ferment concentration was independent of the morphological condition of the mucous membrane.

In superficial inflammation more uro-pepsin and uro-kathepsin was excreted by day than in atrophic gastritis. The differences at night are probably 95 %. The findings indicate that gastritis, in addition to the changes in permeability due to physiological stimuli, influences the entry of gastric ferments into the blood.

Our findings support middle values because diagnostic assessment of single or serial findings is only rarely acceptable.

Résumé

A partir d'investigations de chimie fermentaire et de biopsies, pratiquées chez 40 malades, on arrive aux conclusions suivantes:

L'excrétion d'uropepsine et d'urocathepsine est plus grande pendant la nuit que de jour.

Il ne fut pas possible de mettre en évidence une dépendance entre l'excrétion urinaire de ces ferments et le fonctionnement de l'estomac. Il en est de même avec le taux des ferments dans le sérum.

La concentration fermentaire dans les urines fut plus petite chez les sujets à gastrite atrophique que chez ceux à gastrite hypertrophique superficielle; ceci est exact pendant la journée, mais n'est pas démontré pour la nuit. Ainsi peut-on admettre que, dans la gastrite, à côté de modifications de la perméabilité, les excitants de la sécrétion agissent sur le passage des ferments de l'estomac dans le sang.

Ces résultats sont valables pour des valeurs moyennes, des mesures isolées ou en séries ne permettant pas d'appuyer un diagnostic.

Literaturverzeichnis

1. *Tomenius, I.*: Gastroenterology 15: 498 (1950). – 2. *Wood, I. J.* et al.: Lancet 1: 18 (1949). – 3. *Heinkel, K., Elster, K., Henning, N.* und *Landgraf, J.*: Dtsch. med. Wschr. 1956: 503. – 4. *Henning, N., Heinkel, K.* und *Elster, K.*: Klin. Wschr. 1954: 1088. – 5. *Heinkel, K., Elster, K.* und *Henning, N.*: Gastroenterologia 83: 259 (1955). – 6. *Henning, N., Heinkel, K.* und *Elster, K.*: Gastroenterologia 83: 203 (1955). – 7. *Lang, K.* und *Wegner, E.*: Biochem. J. 318: 462 (1948). – 8. *Heinkel, K.* und *Baumer, A.*: Ärztl. Labor. 2: 141 (1956). – 9. *Merten, R.* und *Wojta, H.*: Medizinische 123: 315 (1954). – 10. *Koller, S.*: Graphische Tafeln zur Beurteilung statistischer Zahlen, 3. Aufl. (Steinkopf-Verlag, Darmstadt 1953). – 11. *Henning, N.* und *Heinkel, K.*: Münch. Med. Wschr. 25: 832 (1954). – 12. *Henning, N., Heinkel, K.* und *Elster, K.*: Schweiz. med. Wschr. 87: 387 (1957). – 13. *Weber, E.*: Grundriß der biologischen Statistik (VEB, G. Fischer-Verlag, Jena 1956). – 14. *Heinkel, K.* und *Henning, N.*: Dtsch. med. Wschr. 82: 691 (1957). – 15. *Miller, L. L., Segal, H. L.* und *Plumb, E. J.*: Gastroenterology 33: 566 (1957). – 16. *Bramstedt, F.*: Medizinische 20: 675 (1953). – 17. *Goidsenhoven, G. van, Willkoff, L.* und *Kirsner, B.*: Gastroenterology 34: 421 (1958). – 18. *Buchs, S.*: Ann. paediat. 156: 1 (1941). – 19. *Segal, H. L., Miller, L. L., Reichsman, F., Plumb, E. J.* und *Glaser, G. L.*: Gastroenterology 33: 557 (1957). – 20. *Berlin, R.* und *Nyström, R.*: Nord. Med. 52: 1271 (1954). – 21. *Sircus, W.*: Quart. J. Med., N. S. 23: 291 (1954). – 22. *Mackenzie, D. H.*: Brit. J. exp. Path. 34: 596 (1953). – 23. *Janowitz, D.* und *Hollander, F.*: J. appl. Physiol. 4: 53 (1951). – 24. *Mirsky, J. A., Block, S., Oscher, S.* und *Broh-Kahn, R. H.*: J. clin. Invest. 27: 818 (1948). – 25. *Henning, N.* und *Norpoth, L.*: Dtsch. Arch. klin. Med. 172: 558 (1932). – 26. *Henning, N.* und *Bach, E.*: Dtsch. Arch. klin. Med. 168: 374 (1930). – 27. *Merten, R.*: Klin. Wschr. 1947: 401. – 28. *Merten, R.* und *Spiegelhoff, W.*: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 59. Kongreß (1953). – 29. *Demling, L., Gromotka, R.* und *Henning, N.*: Gastroenterologia 85: 306 (1956).

L e b e n s l a u f .

Am 16. August 1929 wurde ich in Stuttgart als Sohn des damaligen Pfarrers Gerhard Breining in Kleinaspach Krs. Backnang/Wttbg. und der Magdalene geb. Glage geboren. In Kornwestheim bei Stuttgart besuchte ich vom 1.4.36 bis August 1936 die Deutsche Volksschule und von August 1936 bis Frühjahr 1939 die Deutsche Volksschule in Aldingen Krs. Ludwigsburg. 1938 wurde die Ehe meiner Eltern geschieden.

Nach 3 Klassen Volksschule trat ich 1939 in die Mörike-Oberschule Ludwigsburg ein, die ich am 20. 6. 1948 mit der Reifeprüfung abschloss. Da mir damals aus finanziellen Gründen das Studium nicht möglich war, trat ich am 1.8.1948 bei der Fa.A. Stotz A.G., Eisengiesserei und Maschinenfabrik in Kornwestheim bei Stuttgart, eine Lehre als Modellschreiner an, die ich im Januar 1951 beendete. Im März 1951 legte ich die Facharbeiterprüfung in obigem Handwerk ab. Bei derselben Firma war ich bis Mai 1952 und später in den Semesterferien tätig, um die Mittel für mein Medizinstudium zu verdienen.

Im Sommersemester 1952 begann ich das Studium der Medizin an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen und bestand dort mit 5 vorklinischen Semestern im Juli 1954 die ärztliche Vorprüfung. Die ärztliche Prüfung bestand ich an der gleichen Universität am 30.11.1957. Seit 1.12.1957 bin ich an der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen als Medizinalassistent tätig.

